В.Б. Фік
Р.П. Криницький
О.В.Дудок

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Львів, Україна

Надійшла: 28.04.2025
Прийнята: 12.06.2025

DOI: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.54-58

УДК 611.314.17-018.25:615.212.7

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ

Fik V.B. ✉, Krynytskyi R.P., Dudok O.V. Pathomorphological changes in periodontal tissues under experimental chronic opioid exposure.
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.
ABSTRACT. Relevance. Long-term opioid therapy can lead to overdose, a primary cause of increased morbidity and mortality. The study of pathological changes at the microstructural level in internal organs, including those of the oral cavity and periodontal tissues, that develop as a result of prolonged opioid exposure, is an undeniably relevant contemporary problem. **Objective.** The aim of our research was to investigate the characteristics of the microstructure of rats periodontal complex tissues following ten weeks of experimental opioid analgesic exposure. **Methods.** The study used 20 adult male Wistar rats (255 g body weight, 6.5 months old). The experiment lasted 70 days. Nalbuphine was administered intramuscularly, with a gradual increase in dosage every two weeks. The initial dose was 0.212 mg/kg, increasing to 0.283 mg/kg over weeks 9-10. For histological examination, components of the upper and lower jaw teeth of the rats were used. Histological preparations were prepared using standard techniques, employing hematoxylin, eosin, and azan staining according to the Heidenhain method. **Results.** At the microstructural level, thinning and necrotic changes in the gingival epithelium and fibrinoid swelling in the connective tissue were observed. The severity of the dystrophic-inflammatory process was determined by pathogenetic factors, including the formation of deep periodontal pockets with deeper penetration into tissues, impaired microcirculation leading to hypoxia, and a combination of stromal-vascular dystrophy types. **Conclusion.** By the end of the ten-week experimental opioid exposure, along with inflammatory-destructive changes, significant dystrophic lesions of the periodontal complex tissues were observed. The detected pathomorphological changes are a result of the prolonged action of the opioid analgesic, leading to a negative impact on the structural components of the periodontium.
Key words: opioid analgesic, periodontal tissues, rats, histological examination.

Fik VB, Krynytskyi RP, Dudok OV. [Pathomorphological changes in periodontal tissues under experimental chronic opioid exposure]. Morphologia. 2025;19(2):54-8. Ukrainian.
DOI: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.54-58

Fik V.B. 0000-0002-2284-4488
Krynytskyi R.P. 0000-0002-2764-8814
Dudok O.V. 0000-0001-9513-3460
✉ **fikvolodymyr@ukr.net**
© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Проблема неконтрольованого вживання препаратів опіоїдної групи є надзвичайно актуальною виходячи з даних вітчизняної та світової статистики, що висвітлюється у науковій літературі[1-4]. Завдяки високоефективним знеболюючим властивостям опіоїдні анальгетики широко застосовують для лікування больового синдрому. Проте, довготривала опіоїдна терапія може призводити до передозування, що є основною причиною збільшення рівня захворюваності і смертності в цій популяції, який вищий ніж при вживанні кокаїну та героїну [5-7]. При цьому слід зазначити, що в осіб, які зловживають опіоїдами поряд з важкими змінами в організмі в цілому, проходять значні зміни і стоматологічного статусу [8-11]. У сучасній літературі зустрічаються наукові дослідження, які висвітлюють лише деякі аспекти патології органів ротової порожнини та структур пародонта в наркозалежних осіб. При цьому дослідники зазначають, що захворювання пародонта, ясенні кровотечі та карієс зубів є більш поширеними в наркозалежних осіб, ніж в загальній популяції [8, 11]. У зв'язку з цим, вивчення патологічних змін на мікроструктурному рівні у внутрішніх органах, зокрема, і в органах ротової порожнини, тканинах пародонта, які розвиваються на тлі три-

валого опіоїдного впливу є беззаперечно актуальною проблемою [12, 13]. Сьогодні, велика кількість досліджень присвячена вивченню динаміки гістоархітектурних змін при посттравматичній остеорегенерації, що є надзвичайно актуальною і поширеною проблемою сучасної стоматології та травматології [14-17]. Опіоїди впливають як на імунну ланку, так і на процеси мікроциркуляції в тканинах ротової порожнини, що в свою чергу, може змінити характер запальних процесів та ускладнити процеси регенерації та ремоделювання кісткової тканини. Аналіз гісто- та ультраструктури дозволяє виявити тонкі зміни, які важливо враховувати при плануванні лікування травматичних кісткових дефектів в умовах опіоїдної залежності.

Різноманітність клінічної картини патології пародонта на тлі впливу різних чинників, зокрема, опіоїдних препаратів, вимагає постановки експериментальної моделі на тваринах, яка буде максимально адекватною до патологічного процесу в людини. Щури та кролі є найбільш поширеними експериментальними тваринами для вивчення патологій ротової порожнини, процесів ремоделювання кістки, імплантації, тощо [18].

Мета

Вивчити особливості мікроструктурної організації тканин пародонтального комплексу щурів при десятитижневій експериментальній дії опіоїдного анальгетика.

Матеріали та методи

Матеріалом дослідження слугували статево зрілі білі щури–самці (20), масою тіла 255 г, віком 6,5 місяців. Тривалість експерименту становила 70 діб. Першу групу складали інтактні тварини (6). В другій групі тваринам (14) проводили внутріщньом'язево ін'єкції препарату налбуфін, з поступовим підвищенням дози кожних два тижні. Упродовж перших двох тижнів доза налбуфіну становила 0,212 мг/кг; протягом 3-4 тижнів дозу збільшили до 0,225 мг/кг; впродовж 5-6 тижнів – 0,252 мг/кг; протягом 7-8 тижня дозу збільшили до 0,260 мг/кг; упродовж 9-10 тижня доза становила 0,283 мг/кг. Для одноразового введення, згідно з інструкцією препарату, використовували середню разову терапевтичну дозу, яку визначали з урахуванням середньої ваги піддослідної групи. Завдяки використанню запропонованого способу було змодельовано хронічний опіоїдний вплив, а саме, сформовано стан, що проявлявся змінами поведінкових реакцій тварин та отримано дані, які підтверджують порушення морфологічних структур на фоні довготривалого впливу препарату налбуфін.

Для мікроструктурного дослідження використали ампутовані верхні та екзартикульовані нижні щелепи фіксували у 10%-ному розчині формаліну, демінералізували у 10%-ному водному розчині азотної кислоти, проводили у спиртах висхідної концентрації з подальшою заливкою у парафін. Отримані з блоків зрізи товщиною 5-7 мкм депарафінували та забарвлювали з використанням барвників гематоксиліну, еозину та азану за методом Гайденгайна [19, 20]. Гістологічні дослідження проводили в лабораторії кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Усі тварини знаходились в умовах віварію і процедури, що стосувалися питань утримання, догляду, маркування та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [21,22].

Результати та їх обговорення

Проведені гістологічні дослідження наприкінці десятого тижня опіоїдного впливу показали, що у структурних компонентах пародонта щурів-самців репродуктивного віку переважають дистрофічно – запальні зміни. Епітеліальна пластинка ясен переважно була стоншеною, з невиразною стратифікацією шарів епітеліоцитів (рис. 1). На значних ділянках роговий шар відсутній, зменшувалася кількість рядів клітин зернистого і шипуватого шарів. Відсутні чіткі контури базального шару, що є непрямою ознакою розпушення і вогнищевого зникнення базальної мембрани. В епітеліальній пластинці спостерігали локальні ерозії, виразки, некротичні зміни та вогнищеву інвазію сполучної тканини в епітелій, що було проявом вираженого дистрофічно - деструктивного процесу в слизовій оболонці ясен при тривалії дії опіоїда. Епітеліальні гребінці були слабко виражені або зовсім відсутні (рис. 1-2).

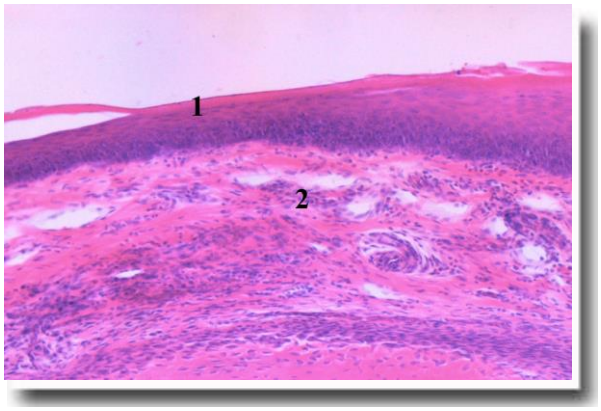

Рис. 1. Гістопрепарат пародонта щура через 10 тижнів введення опіоїдного анальгетика. 1 - стоншення епітелію ясен, 2 – набряк у власній пластинці слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×100.

В епітеліальній пластинці ясенної борозни відмічали виразки, некротичні зміни та руйнування епітеліального прикріплення, що зумовлювало формування глибокої пародонтальної кишені, яка є основним джерелом інвазії анаеробної мікрофлори та провокує розвиток запального вогнища та поширення процесу в підлеглі тканини пародонта. У пародонтальній кишені виявляли детритні маси, що формувалися внаслідок розпаду некротизованої тканини. Інтраепітеліально спостерігали клітини зернистого шару на різних стадіях апоптозу. Подекуди в епітелії ясенної борозни виявляли ознаки паракератозу, що свідчило про розвиток рогової дистрофії, яка виникала внаслідок прогресування хронічного запального процесу (рис. 2).

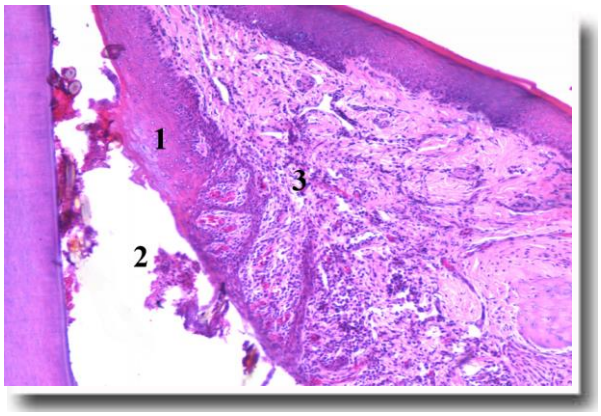

Рис. 2. Гістопрепарат пародонта щура через 10 тижнів введення опіоїдного анальгетика. 1 – некротичні зміни епітелію ясенної борозни; 2 – детритні маси у пародонтальній кишені; 3 – фібриноїдний набряк у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×40.

У сполучній тканині слизової оболонки ясен домінували явища дезорганізації міжклітинної речовини та розволокнення (рис. 3). На окремих ділянках виявляли фібриноїдний набряк з ознаками деструкції та руйнації колагенових волокон і формуванням дрібнозернистої маси. Поглиблення патологічного процесу супроводжувалося некротичними змінами, утворенням гнійних абсцесів. У сосочковому і сітчастому шарах власної пластинки спостерігали дифузну периваскулярну інфільтрацію різної інтенсивності, деструктивно змінені фібробласти і фіброцити. Сполучнотканинні сосочки переважно були короткими, згладженими, а також відсутніми на значних ділянках.

Порушення мікроциркуляції у власній пластинці були зумовлені множинним ангіоматозом, повнокров'ям артеріол і капілярів, явищами стазу, а також дилятацією венул та вогнищевими крововиливами діапедезного характеру. Функціональні зміни судинного компонента є причиною виникнення периваскулярного набряку та розвитку гіпоксії, як основного патогенетичного фактора змін в тканинах пародонта при довготривалому опіоїдному впливі (рис. 1-3).

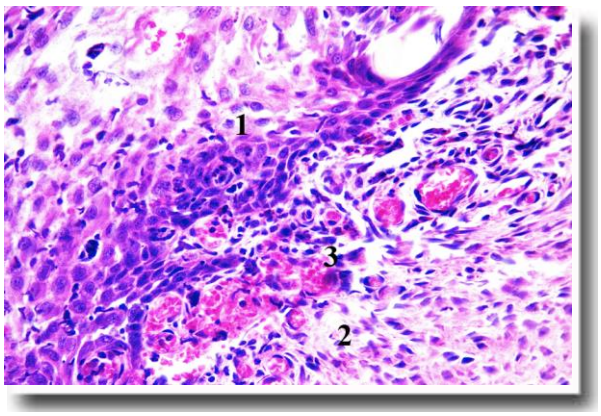

Рис. 3. Гістопрепарат пародонта щура через 10 тижнів введення опіоїдного анальгетика. 1 – некротичні зміни епітелію ясенної борозни; 2 – фібриноїдний набряк у сполучній тканині; 3 – повнокров'я, стаз, діапедез еритроцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×400.

У межах крайового відділу періодонту спостерігали деструкцію та розшарування колагенових волокон, що призводило до повного руйнування циркулярної зв'язки та збільшення глибини дна пародонтальної кишені. Деструктивні зміни проявлялися також відшаруванням колагенових волокон від окістя коміркового відростка. В середній та нижній третинах періодонту домінували явища дезорганізації міжклітинної речовини та мукоїдного набряку. Подекуди виявляли також ознаки вакуольної дистрофії. При цьому, відмічали дифузну лейкоцитарну інфільтрацію та деструктивно змінені фібробласти. Порушення периферичної мікроциркуляції супроводжувалося множинним ангіоматозом, вираженим повнокров'ям та гіперемією судин гемомікроциркуляторного русла періодонту. Капіляри і венули дилятовані із агрегацією в їх просвіті еритроцитів. На значних ділянках спостерігали ознаки вогнищевого крововиливу діапедезного характеру.

Деструктивні зміни спостерігали також у кістковій тканині, які проявлялися ознаками лакунарної резорбції, зменшенням висоти міжкоміркової перетинки, вогнищевими ділянками метаплазії сполучної тканини, що свідчило про глибокі порушення метаболізму кісткової тканини та прогресування остеопенії. В окісті визначали локальні ділянки гіперплазії шарів клітин, у первинному і вторинному цементі кореня зуба суттєвих змін не відмічали (рис. 1-3).

Підсумок

Наприкінці десятого тижня експериментального опіоїдного впливу поряд із змінами запально – деструктивного характеру, значного ступеня розвитку досягали дистрофічні ураження тканин пародонтального комплексу. Вираженість дистрофічно-запального процесу зумовлювалася патогенетичними чинниками, зокрема, утворенням глибоких пародонтальних кишень з поглибленням у більш глибокі тканини, порушенням мікроциркуляції, що зумовлювало розвиток гіпоксії, а також

поєднанням видів стромально-судинної дистрофії, які прогресували від зворотньої до глибокої незворотньої дезорганізації сполучної тканини пародонта. Внаслідок хронічного опіоїдного впливу до патологічного процесу поступово залучалися тверді тканини пародонта, що проявлялося резорбцією кісткової тканини, прогресуванням остеопенії. Виявлені патоморфологічні зміни є результатом довготривалої дії опіоїдного анальгетика, що відповідно спричинило негативний вплив на структурні компоненти пародонта.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з порівняльним аналізом структурних зміни при опіоїдному впливі з динамікою клітинних і ультраструктурних характеристик процесів регенерації нижньої щелепи після її травматичного ушкодження, що надасть можливість краще зрозуміти клітинні та молекулярні механізми регуляції остеогенезу. Вивчення даних механізмів зможе допомогти розробити більш ефективні комплексні підходи до лікування вищезгаданих травм, враховуючи системні фактори, такі як вживання опіоїдів.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, під впливом опіоїдів, харчових добавок, реконструктивної хірургії та ожиріння (номер державної реєстрації 0120U002129).

Літературні джерела
References

1. Paltov Y, Masna Z, Chelpanova I, Dudok O, Strus K, Shchur M [Ultrastructural changes in the rat retina in the presence of long-term opioid exposure]. Journal of Ophthalmology. 2023;6(515):41-8. Ukrainian. http://dx.doi.org/10.31288/oftalmolzh202364148

2. Pankiv MV, Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV. [Morphometric characteristics of the structural components of the intervertebral disc in rats at different times of the experimental opioid exposure and after its withdrawal]. Morphologia. 2021;15(2):39-52. Ukrainian. https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.39-52

3. Ivasivka KP, Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV. [Morphometric characteristics of the mucous membrane and the cartilaginous component of the larynx are normal at different times during the experimental opioid effect and during withdrawal]. Morphologia. 2021;15(2):25-30. Ukrainian. https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.25-30

4. Paltov YeV, Masna ZZ, Fik VB, Ivasivka KhP, Chelpanova IV [Dynamics of morphological changes in the cellular layers of retina in the long-term experimental opioid exposure]. Bukovynskyi medychnyi visnyk. 2023;27(107):30-40. Ukrainian. https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.6

5. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Balas M, Rodríguez P, Puntillo KA. Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndromes in Trauma ICU Patients: A Prospective Exploratory Study. Crit Care Explor. 2020;2(4):e0089. https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000089

6. Dydyk AM, Jain NK, Gupta M. Opioid Use Disorder. 2022 Jan 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31985959.

7. Slat S, Yaganti A, Thomas J, Helminski D, Heisler M, Bohnert A, Lagisetty P. Opioid Policy and Chronic Pain Treatment Access Experiences: A Multi-Stakeholder Qualitative Analysis and Conceptual Model. J Pain Res. 2021;14:1161-9. https://doi.org/10.2147/JPR.S282228.

8. Gupta N, Vujicic M, Blatz A. Opioid prescribing practices from 2010 through 2015 among dentists in the United States: What do claims data tell us? J Am Dent Assoc. 2018;149(4):237-45. https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.01.005

9. Boychenko OM, Petrushanko TM, Popovych IYu [Status of parodont of persons accepting different drugs]. Svit medytsyny ta biolohii. 2019;2(68):16-9. Ukrainian. http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2019-2-68-16-19

10. Furdychko AI, Ilchyshyn MP, Fedun IR, Barylyak AYa., Slaba OM., Khoroz LM. Periodontal status in patients with diseases of hepatobiliary system, patients with diseases of hepatobiliary system, burdened with tobacco and drug addiction. Wiadomości Lekarskie 2020;73(3):517-20. https://doi.org/10.36740/WLek202003121.

11. Yazdanian M, Armoon B, Noroozi A, Mohammadi R, Bayat AH, Ahounbar E, Higgs P, Nasab H.S, Bayani A, Hemmat M. Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2020;44:1-18. https://doi.org/10.1186/s12903-020-1010-3.

12. Fik VB, Kryvko YuYa, Paltov YeV. [Microstructural changes in periodontal tissues under the influence of an opioid analgetic at early stages]. Bukovynskyi medychnyi visnyk. 2018;22(85):141–8. Ukrainian. https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.20

13. Fik, VB, Kovalyshyn OA, Pal′tov YeV, Kryvko YuYa. Submicroscopic organization of the periodontium with experimental six-week opioid action and medicament correction. Georgian Medical News. 2019;11(296):107–11.

14. Chelpanova IV. [Mandibular bone restructuring after of octacalcium phosphate transplantation: histological, immunohistochemical and ultrastructural aspects]. Morphologia. 2022;16(2):60-8. Ukrainian. https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.2.60-68

15. Chelpanova IV. [Mandibular bone remodeling after β-tricalcium phosphate transplantation: histological, immunohistochemical and ultrastructural aspects]. Morphologia. 2024;18(4):101-13. Ukrainian. https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.4.101-113

16. Chelpanova IV. [Mandibular bone remodeling after natural collagen transplantation: histological, immunohistochemical and ultrastructural aspects.]. Morphologia. 2023;17(2):75-86. Ukrainian. https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.2.75-86

17. Chelpanova IV. [Structural and functional features of bone tissue and their significance in osteoregeneration]. Morphologia. 2025;19(1):13-22. Ukrainian. https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.13-22

18. Paltov YeV, Dragun AI, Chelpanova IV. [Comparative macro- and micromorphology of the human and rodent mandible]. Morphologia. 2025;19(1):45-52. Ukrainian. https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.45-52

19. Mulish M, Welsh U. (Eds.). Romeis Mikroscopiche technic. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2010. 551 p. https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2254-5

20. Suvarna SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.). Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6

21. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986;123:52.

22. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. Off J Eur Union. 2010;53(L276):33–79.

Фік В.Б., Криницький Р.П., Дудок О.В. Патоморфологічні зміни у тканинах пародонта на пізніх термінах хронічного опіоїдного впливу.

РЕФЕРАТ. **Актуальність**. Довготривала опіоїдна терапія може призводити до передозування, що є основною причиною збільшенння рівня захворюваності і смертності. Вивчення патологічних змін на мікроструктурному рівні у внутрішніх органах, зокрема, і в органах ротової порожнини, тканинах пародонта, які розвиваються на тлі тривалого опіоїдного впливу є беззаперечно актуальною проблемою сьогодення. **Мета.** Вивчити особливості мікроструктурної організації тканин пародонтального комплексу щурів при десятитижневій експериментальній дії опіоїдного анальгетика. **Методи.** Матеріалом дослідження слугували статево зрілі білі щури–самці (20), масою тіла 255 г, віком 6,5 місяців. Тривалість експерименту становила 70 діб. проводили внутріщньом'язево ін'єкції препарату налбуфін, з поступовим підвищенням дози кожних два тижні. Початкова доза становила 0,212 мг/кг, упродовж 9-10 тижнів – 0,283 мг/кг. У якості матеріалу для гістологічного дослідження використали компоненти зубного органа верхньої та нижньої щелеп щура. Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою, з використанням барвників гематоксиліну, еозину та азану за методом Гайденгайна. **Результати.** На мікроструктурному рівні визначали стоншення та некротичні зміни в епітелії ясен, фібриноїдний набряк у сполучній тканині. Вираженість дистрофічно-запального процесу зумовлювалася патогенетичними чинниками, зокрема, утворенням глибоких пародонтальних кишень з поглибленням у більш глибокі тканини, порушенням мікроциркуляції, що зумовлювало розвиток гіпоксії, а також поєднанням видів стромально-судинної дистрофії. **Підсумок.** Наприкінці десятого тижня експериментального опіоїдного впливу поряд із змінами запально – деструктивного характеру, значного ступеня розвитку досягали дистрофічні ураження тканин пародонтального комплексу. Виявлені патоморфологічні зміни є результатом довготривалої дії опіоїдного анальгетика, що відповідно спричинило негативний вплив на структурні компоненти пародонта.

Ключові слова: опіоїдний анальгетик, тканини пародонта, щури, гістологічні дослідження.